Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. H. U. Zollinger)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

Nebenwirkungen bei der Mesantoinmedikation

Pathologisch-anatomische Mitteilung über zwei Beobachtungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

GUSTAV EDVIN GRANROTH

von Jakobstad, Finnland

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. H. U. Zollinger)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

Nebenwirkungen bei der Mesantoinmedikation

Pathologisch-anatomische Mitteilung über zwei Beobachtungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

GUSTAV EDVIN GRANROTH

von Jakobstad, Finnland

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. S. Scheidegger

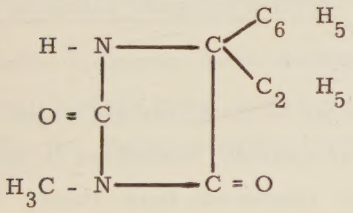
Tag der Promotion: 23. Nov. 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Einleitung

Epilepsie in ihren verschiedenen Formen ist eine schwere Krankheit und ihre therapeutischen Möglichkeiten im allgemeinen recht eingeschränkt. Mit der Einführung der Hydantoinkörper in die Therapie (1938) und späteren Derivaten wurde eine gute krampfhemmende Wirkung erzielt; sehr bald wurde aber auch über verschiedene Nebenwirkungen berichtet.

Die Entwicklung der Medikamente ging über die Entdeckung des Hydantoins und über das unter dem Namen Nirvanol vorerst als Schlafmittel zur Bedeutung gelangte 5,5 - Diphenyl-hydantoin, das aber wegen seiner stark alkalischen Reaktion durch die Einführung von MESANTOIN verlassen wurde.



3-Methyl - 5,5-phenyl-äthyl-hydantoin = MESANTOIN

Hydantal stellt ein Kombinationspräparat aus Mesantoin und Phenyl-äthyl-barbitursäure dar.

In der vorliegenden Arbeit werden 2 Fälle mit letalem Ausgang nach Therapie mit diesen Präparaten beschrieben.

Erste Beobachtung:

P. T., 28-jährig, litt seit seiner Kindheit an schwerer Epilepsie und seit dem 11. Lebensjahr Zustand eines epileptischen Status. Es wurde nie absolut geklärt, ob die Epilepsie traumatisch oder genuin war. Behandlung in der Psychiatrischen Klinik, Basel, (damaliger Vorsteher: Prof. J. Staehelin) mit erster Aufnahme als 19-jähriger. Dabei beobachtete man beidseits einen kleinen, am Kieferwinkel verschieblichen Halslymphknoten. Während der folgenden Jahre bestand die epileptische Therapie hauptsächlich in Brom und Luminal.

8 Jahre später Anwendung eines neueren Medikamentes: HYDANTAL. Anfangs 1 Tablette täglich, 2 Monate später wurde die Dosis auf 3 x 1 Tbl. und 4 x 1 Tbl. gesteigert, nachher wurden 3 x 1 und 1 x 2 Tbl. Hydantal verabreicht.

Einige Monate später trat der Patient wieder in die Klinik ein wegen einer seit einiger Wochen bestehenden Furunkulose, besonders in der Inguinalgegend und an den Unterschenkeln, ebenso am Hals. Dazu zeigten sich multiple Schweissdrüsenabszesse. Eine Hefebehandlung blieb ohne Erfolg.

Ein Blutbild ergab keinen pathologischen Befund. Die Senkungsreaktion betrug 2/9 mm. 7 Monate später klagte der Patient über Müdigkeit in den Beinen, über Schwindelgefühl und Doppelsehen. Die Blutuntersuchung ergab rotes Blutbild: Hämoglobin: 40 %, Erythrocyten: 1'490'000, Index: 1, 33. Die Leucocytenwerte betrugen 9'200 / mm^3.

Drei Tage später erhielt man folgende Werte: Hämoglobin: 24 %, Erythrocyten: 820'000, Index: 1,5 und Leucocyten: 2'900, (Segmentkernige: 38,5 %, Stabkernige: 16,0 %), Myelocyten: 0,5 %, Eosinophile: 4,5 %, Basophile: 0 %, Lymphocyten: 30,5 %, Plasmazellen: 0 %, Monocyten: 10 %. Ausserdem fand sich eine Anisocytose, Poikilocytose, einige basophil punktierte Erythrocyten und einige Leucocyten mit Vacuolen.

Die schwere Anaemie hat sich in ungefähr 3 Wochen entwickelt. Es mussten mehrfach Bluttransfusionen durchgeführt werden. Die Anaemie konnte jedoch therapeutisch nicht beeinflusst werden.

1½ Jahre nach der oben angegebenen Hydantoinverabreichung starb der Patient in der Medizinischen Klinik, Basel, (damaliger Vorsteher: Prof. H. Staub).

Die klinische Diagnose lautete:

Genuine Epilepsie, Schweissdrüsenabszess der rechten Axilla, Pleuritis sicca links, schwere hyperchrome Anaemie (Hämoglobin: 18 %), mit Panmyelopathie (eventuell nach Hydantoin-Therapie).

Die Autopsie (Sektions-Nummer 994/43) ergab folgendes:

Protokoll auszugsweise

Am Pericard kann man feine Blutungen feststellen. Die Milz ist ziemlich fest, 15 : 12 : 4,5 cm. Die Kapsel ist zart, auf Schnitt ist das Milzparenchym von einer ziemlich stark braunrötlichen Farbe, wenig bluthaltig. Mit dem Messer ist etwas wässrige Flüssigkeit abzustreifen. Die Follikel sind ziemlich gross, die Trabekel schwach ausgebildet. Die Milzunterfläche ist etwas grünlich verfärbt. Die Leber ist ziemlich gross, schwer, locker, die Kapsel zart. Auf Schnitt ist das Leberparenchym braungelb, der Läppchenbau sehr undeutlich erkennbar, in den Lebergefässen ist nur wenig wässeriges Blut vorhanden. Das Lebergewebe im ganzen noch ziemlich konsistent, an der Unterseite findet sich eine tiefe, abnorme Kerbe. Halsorgane: Die Lymphdrüsen der Bifurkation sind gross, ziemlich fest, auf Schnitt von heller, gelb-rötlicher Farbe. Im Gebiet des Magens ist die Mucosa dunkel, schiefergrau verfärbt, es haften die Schleimmassen hier der Mucosa fest an. Vereinzelt kommt es auch zu feinen Blutaustritten, hauptsächlich im Gebiet der Magenstrasse und der Fornix. Im Ileum ist die Mucosa ebenfalls glatt, auch hier sind die lymphatischen Follikel schlecht zu erkennen. Einzelne Lymphknoten sind feucht, graugelblich, etwas quellend.
Gehirn: Im Bereich des Frontalmarkes kann man Blutpunkte feststellen die sich nicht abstreifen lassen. Es ist das Gewebe blass, ziemlich fest. Diese Blutpunkte finden sich vorwiegend in der weissen Substanz; sie sind teilweise auch an der inneren Kapsel zu erkennen. Im Gebiet des Occipitalhirns, hauptsächlich in der Umgebung der Ventrikel sind Blutpunkte etwas gehäuft.

Mikroskopische Untersuchung

Gehirn: Celloidinpräparate des Kleinhirns, verlängerten Marks, der Brücke, Occipitalrinde, Ammonshorns zeigen, dass überall Gliaknötchen in der Hirnsubstanz festzustellen sind. Es handelt sich dabei um kleine Gefäss-abhängige Gliaproliferationen, die sich vor allem in der Brücke und im verlängerten Mark vorfinden, und die zirkulatorisch bedingt sind. Daneben besteht aber auch eine recht beträchtliche Gliavermehrung, hauptsächlich im Bereich des Ventrikels. Es kommt hier stellenweise zu Entmarkungen und zur zelligen Infiltration der ventrikelnahen Bezirke, ähnlich wie sie bei der akuten multiplen Sklerose auftreten. Das Ependym zeigt feine Granulationen. Diese entzündliche Reaktion ist auffallend; sie lässt sich im übrigen auch im Mark verfolgen und geht möglicherweise zurück auf Produkte, die vom Liquor in das Gehirn übertreten. Eine eigentliche multiple Sklerose, die nach dem Befund in Betracht zu ziehen ist, lässt sich ausschliessen, da sonst nirgends Entmarkungen vorhanden sind und man sonst in Gefässumgebung keine wesentlichen Schädigungen feststellen kann.

Lymphdrüsen: aufgelockert, sinus sehr weit. Lymphdrüse im Lungenabflussgebiet zeigt chronische Tuberculose.

Knochenmark: z. T. Fettmark, an einzelnen Stellen ist eine geringe blutbildende Tätigkeit vorhanden, z. T. finden sich im Knochenmark ziemlich reichlich Megakaryocyten.

Hypophyse: zeigt gleichmässige zellige Zusammensetzung mit reichlichen eosinophilen Leucocyten, wobei diese Elemente hauptsächlich gegen die Neurohypophyse zu gelagert sind.

Lunge: zeigt starkes Oedem und pneumonische Infiltration. Es finden sich Herdpneumonien mit reichlichen Ansammlungen von Bakterien, meistens handelt es sich um Bakterienwolken, die sich z. T. im Lungengewebe, teilweise auch in den Bronchien ausbreiten. Die Alveolarepithelien zeigen eine starke Desquamation.

Leber: zeigt schwere Veränderungen, umschriebene Nekrosen. Es ist das Lebergewebe überall um die Zentralvene herum in Zerfall begriffen. Es sind an diesen Orten noch keine wesentlichen Zellinfiltrate vorhanden, sondern es lässt sich mehr ein frischer degenerativer Prozess des Parenchyms erkennen, z. T. mit Auflösung der Epithelien.

Milz: zeigt starke Hyperplasie der Pulpa, starke fibröse Reaktionen, Malpighische Körperchen oft undeutlich abgesetzt.

Herzmuskel: weitgehend fragmentiert, mit feinen Schwielenbildungen, ebenfalls umschriebene leichte Nekrosen.

Magenschleimhaut: zeigt vermehrte Zellauswanderungen und stärkere Schleimbildung. In den tieferen Schichten der Magenwand wie auch im Darm selbst fehlen zellige Reaktionen.

Niere: zeigt akute Stauung, trübe Schwellung der Epithelien, hier und da feine Blutungen im Mark.

Haut: mit subcutanem Fettgewebe. Es sind überall stärkere zellige Infiltrate vorhanden, mit Ansammlungen von Rundzellen, manchmal finden sich kleine Nekrosen.

Abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose

Genuine Epilepsie. Doppelseitige Ammonshornsklerose. Läppchensklerose des Kleinhirns. Fibrosis der weichen Hirnhäute, bei allgemeiner Gliose des Gehirns. Schwere allgemeine, akut verlaufende Anaemie, (wahrscheinlich im Anschluss an Hydantalbehandlung entstanden). Schwere pigmentierte Gastritis, mit Schleimhautblutungen, strahlige Narbe der Magenstrasse. Geringe schleimige Enteritis. Leichte Hyperplasie der Milz mit Haemosiderose. Braune Atrophie, Verfettung und Haemosiderose der Leber. Anaemie und Verfettung des Myocard, mit vereinzelten Blutungen des Peri- und Endocardes. Anaemie des Nierenparenchyms. Cyste der rechten Niere. Konfluierende, feinherdige Pneumonie des linken Unterlappens. Abnorme Lappung der linken Lunge. Leichtes Lungenoedem. Starke Anaemie des Gehirns mit vereinzelten Blutungen des Grosshirnmarkes. Inzidierter Abszess einer Schweissdrüse in der rechten Axilla. Asthenischer Habitus. Geringe Lipoidose der Aorta.

Zweite Beobachtung:

E. P., 33-jährig. Epilepsie seit dem 6. Lebensjahr. Behandlung mit Diphenyl, Borophen und Sedobrol.

Wegen Anfällen vom Jackson-Typus erhielt der Patient von 1955 an für 2 Jahre Mysoline, Tridione und Petidione. Der Mann zeigte katatonische Reaktionen, Seh- und Gehstörungen. Dann wurden 4 Tabletten MESANTOIN, zusammen mit Borophen, Antisacer und Aniuit verschrieben. Nach einem Jahr wurde diese Behandlung wieder abgesetzt. In einem auswärtigen Spital wurde eine Lymphknotenschwellung der linken Halsgegend festgestellt und eine Probebiopsie vorgenommen. Die histologische Diagnose lautete: Lymphogranuloma malignum Sternberg. Es wurde darauf eine Röntgenbestrahlung im Röntgen-Institut der Universität Zürich durchgeführt.

In der Folge wurde der Patient über 2 Jahre lang in der Anstalt für Epileptische in Zürich gepflegt. Er erhielt dort wiederum MESANTOIN in einer Menge von 2 Tabletten pro Tag. In jener Zeit waren keine Lymphknotenschwellungen und kein abnormer Thoraxbefund festzustellen. Der Kranke zeigte jedoch Furunkel und mehrfach auch eine Lymphangitis.

5 Monate vor dem Ableben traten bei dem Kranken Fieberschube auf. Kurze Zeit darauf wurde er verstimmt und bettlägrig. Bei der Blutuntersuchung wurde ein "pathologisches Blutbild" festgestellt. Der Mann wurde hierauf in das Kantonsspital nach Liestal überwiesen. Dort konnte ein ca. faustgrosser, harter, unverschieblicher Tumor in der rechten Inguina festgestellt werden. Auch unter dem Unterkiefer waren beidseits erbsgrosse Knoten zu palpieren.

Die Blutuntersuchungen ergaben:

Hämoglobin: 78 %, Erythrocyten: 3,9 Millionen, Färbeindex: 0,98, Haematokrit: 38, Thrombocyten: 17'000, Leucocyten: 3'400, Neutrophile stabkernige: 28 %, Segmentkernige: 40,5 %, Monocyten: 7 %, Lymphocyten: 24 %, Plasmazellen: 0,5 %, Erythrocytendurchmesser: 7,2, Anisocytose, Poikilocytose, Mikroplanie, Makroplanie, wenig sog. Target-cells.

Die Elektrophorese bei pH 8,6 ergaben einen Wert von:

Gesamt-Proteine in g % 6,5	Anteile der Fraktionen:		
	Albumine	(55,4 $\pm$ 2,2)	
	Globuline		
	α 1	(5,4 $\pm$ 0,9)	8,0
	α 2	(7,4 $\pm$ 1,0)	17,0
	β	(11,3 $\pm$ 1,2)	14,4
	γ	(20,5 $\pm$ 1,3)	11,0

Eine Röntgenaufnahme des Thorax ergab keine auffälligen Befunde. Wiederum 2 Monate später zeigten sich deutliche Veränderungen im Bereiche der linken Lungenwurzel und im linksseitigen Mediastinum. Der Herzschatten war als sehr klein zu bezeichnen.

Eine Probebiopsie aus der rechten Inguina ergab (Pathologisch-Anatomisches Institut Basel, EN 6544/62):

zellreiches, granulomatöses Gewebe mit landkartenartigen Nekrosen

und reichlichen Riesenzellen, eosinophilen Leucocyten und Plasmazellen. Es findet sich eine tumorartige, sarkomatöse Verwilderung vom Typus des sog. Hodgkin-Sarkom.

Diagnose: Lymphogranulom, (sog. Hodgkin-Sarkom).

Die Epilepsie-Therapie mit Mesantoin 1 x 1 Tbl., Borophen 1 x 3, Peganone 1 x 2 und G 32 1 x 3 wurde weiter verabreicht. Der Zustand des Patienten verschlimmerte sich auffallend rasch. Der Kranke blieb öfters den ganzen Tag regungslos im Bett liegen und reagierte kaum auf stärkste Reize bis zum Exitus letalis.

Die klinische Diagnose lautete:

Epilepsie, Demenz, Hodgkin.

Die Autopsie (Sektions-Nummer 866/62 ergab folgendes:

Protokoll auszugsweise

Bei Eröffnung des Abdomens zeigt sich, dass das Peritoneum an mehreren Stellen gelbliche Flecken aufweist und z. T. grauweisslich verdickt ist. Die Halsorgane sind mittelgross, die Speiseröhre zeigt eine graurötlich verfärbte Schleimhaut. Die Bifurkationslymphknoten sind gross, feucht, von Knoten durchsetzt. Sie zeigen z. T. eine weissliche und eine grauweissliche Farbe. Die Lymphknoten im Lungenhilus sind grauweiss, verdickt, knotig, zeigen überall auch gelbliche, weissliche Flecken.

Die Milz ist über mannsfaustgross, die Kapsel ist gespannt, auf Schnitt kann man überall auf der Schnittfläche Knötchen erkennen, die gelbweisslich sind und stecknadelkopfgross erscheinen, einzelne sind baumnussgross und scheinen rötlich gefärbt. Die Konsistenz ist sehr stark herabgesetzt.

Die Leber zeigt eine Durchsetzung mit stecknadelkopfgrossen, grauweisslichen Knötchen. Zum Teil findet sich ein feines Netz von derartigen Knötchen in der ganzen Leber. Das Parenchym hat eine graugelbe Farbe. Im ganzen ist die Leber etwas vergrössert, die Konsistenz vermehrt.

Dickdarm und Rectum sind von grauweissen Tumormassen umgeben. Es handelt sich dabei um grauweissliche bis gelbliche Massen, die sehr fest sind.

Im Mesenterium sind mehrfach grauweissliche, weiche Knoten vorhanden, die z. T. miteinander konfluieren. Ausserdem sind derartige Knoten festzustellen in der Leberpforte, dann auch retroperitoneal.

Beide Nieren sind gross. Das Parenchym hat eine graugelbliche Farbe.

Die Harnblase wird von Tumor durchwachsen. Die Innenfläche erscheint unregelmässig höckerig und graugelblich. Es sind in den Becken- und Beinvenen ebenfalls derartige grosse Tumormassen vorhanden, die die Gefässe weitgehend verlegen; auch die Lymphknoten sind gross, fleckig, gelb-weisslich, grau, hier und da eingeschmolzen.

Das Knochenmark zeigt überall eine grauweissliche Beschaffenheit und ist ebenfalls von Knoten durchsetzt. An einzelnen Stellen findet sich Fettmark.

Mikroskopische Untersuchung

Myocard: Fragmentation, feine feintropfige Verfettung, leichte Fettdurchwachsung; z. T. ist auch eine leichte diffuse Bindegewebsproliferation vorhanden.

Leber: Starke allgemeine Dissoziation. Multiple Granulome. In den Granulomen teilweise auch leichte Gitterfaserneubildung und teilweise starke retikuläre Zellproliferationen. Die Granulome nicht abhängig von Glissonscher Scheide. Geringgradige Bindegewebsproliferation im Granulom selbst.

Niere: Geringe Epitheldegeneration mit tropfiger Entmischung des Protoplasma, manchmal auch Epithelverfettungen. Glomerula zellreich.

Trachealer Lymphknoten: Schwere Umänderung, Hyalinisierungen, Riesenzellbildungen. Wenig Granulombildung. Das Bild erinnert vielfach an ein Reticulosarkom, wobei nur auffallend ist, dass starke Hyalinisierungsreaktionen sich hier vorfinden. Bei Gitterfaserdarstellung sind teilweise neugebildete Gitterfasern deutlich. Das ganze Gewebe ist faserreich.

Lumbaler Lymphknoten: Dieser ist gleich verändert. Es kommt zur diffusen Hyalinisierung, zur reticulären Wucherung mit Riesenzellen. Auch finden sich Rundzellinfiltrate.

Pankreas-Lymphknoten: zeigen eine eigenartige starke Nekrose des Lymphknotens, mit Fibrosierungen und diffusen reticulären Wucherungen, z. T. auch starke Fibroblasten-Reaktionen. Die Riesenzellen zahlreich, von unterschiedlichem Aufbau.

Lunge: Verkäsende Tuberkulose mit Riesenzellbildung und leichter perifokaler Streuung.

Milz: Granulomherde sind hier deutlich, wobei starke Einschmelzungen sich finden. Die reticulären Wucherungen sind zahlreich. Auch finden sich häufig Riesenzellen. Manchmal liegt eine gewisse Vermehrung an reticulären Fasern vor. Im Gebiet der Nekrosen sind allerdings die Fasern zerstört. Man hat den Eindruck, dass in den frischen Granulombildungen im Gebiet starker reticulärer Wucherungen sich Gitterfasern neu gebildet haben.

Beckenbindegewebe: bildet eine homogene fibröse Masse, diffus von tumorförmigen Elementen durchsetzt, wobei teilweise reticuläre Zellen unterscheidet werden können. Das Bild erinnert vielfach an ein fibrosiertes Retothelsarkom, nicht ohne weiteres an Lymphogranulom. Der eigentliche granulomartige Charakter ist hier aufgehoben.

Femurmark: Reines Fettmark, ganz geringe Herde mit blutbildender Reaktion.

Gehirn: Reaktionen, die auf Lymphogranulomatose zurückzuführen sind, fehlen.

Abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose

Genuine Epilepsie: Gliose des Gehirns. Multiple ältere Blutungsherde und Narben der Orbitallappen und der Temporalpole, vor allem der rechten Seite. Verwachsungen der Gehirnhäute. Haemosiderose der Pia mater und der Dura. Status nach früher vorgenommener Schädeltrepanation bei subduralem Haematom. Zahlreiche Narben der Haut der Stirne und der Knie.

Lymphogranulomatose: Grobknotige granulomatöse Durchwachsung der Milz, Hyperplasie und Lockerung des Milzparenchyms. Multiple haemorrhagische Infarkte der Milz. Feinknotige Granulomatose der Leber. Braune Atrophie und Oedem des Leberparenchyms. Hyperplasie der Nieren. Oedem und Lipoidose des Nierenparenchyms. Ausgedehnte Granulomatose des Peritoneum, der lumbalen, inguinalen und mesenterialen Lymphknoten mit Nekrosen. Fibrosierung des Beckenbindegewebes mit Einwachsen in die Harnblasenwandung und Umwachsung des rechten Ureters und der Beckengefässe. Umwachsung der Aorta, Einwachsen des Tumors in die Vena cava caudalis. Status nach vorgenommener Probeexzision eines inguinalen Lymphknotens (nach Angabe vor 4 Wochen, vgl. EN 6544/62). Thrombose der rechten Vena femoralis. Granulomatose der linken Pleura, Einwachsen in die Spitze des linken Unterlappens. Granulomatose von bronchialen und trachealen Lymphknoten und der Wirbelsäule. Status nach früher vorgenommener Bestrahlung. Grobfleckige, konfluierende Herdpneumonie beider Lungenunterlappen. Oedem der Lungen. Verkäsende, teilweise cavernöse Tuberkulose im Spitzenbereich des linken Oberlappens. Abmagerung.

Literaturübersicht

Sehr bald nach Einführung des MESANTOIN wurde neben einer ganz erstaunlich günstigen Wirkung dieses Präparates bei der Behandlung von Epileptikern auch auf unerwünschte Nebenwirkungen dieses Mittels hingewiesen. Darüber soll im Folgenden berichtet werden.

Am häufigsten treten Erscheinungen von Seiten der Haut auf (KEIBL / MAYR / NEUHOLD). Die meisten Autoren, die über Mesantoinwirkungen berichten, berichten auch von Exanthemen (GRIESSHABER, KOZOL, LOSCALZO, SALTZSTEIN und ACKERMAN). Die beobachteten Exantheme waren meist scarlatiniform, morbilliform oder urticariell. Bei allen Patienten war der Stamm betroffen, und an den Extremitäten war eine Bevorzugung der Streckseiten nachzuweisen (LINDEMAYR). KREBS berichtet über chloasmaartige Hyperpigmentierungen und STRZELECKA über ein Erythema multiforme exsudativum, (STEVENS-JOHNSON-Syndrom) nach Behandlung mit MESANTOIN.

Lymphknotenschwellungen und Fieber wurden recht häufig beobachtet. SALTZSTEIN und ACKERMAN sammelten Angaben aus der Literatur mit 82 Patienten, welche eine Lymphadenopathie durch Anticonvulsiva aufwiesen. Die Autoren hatten selbst 7 Fälle beobachtet. CHIARI erwähnt 2 Kranke mit Lymphknotenschwellungen nach MESANTOIN. Histopathologisch beschreibt er ähnlich wie SALTZSTEIN und ACKERMAN die Lymphknoten folgendermassen:

> "Diese Lymphknotenvergrösserung ist mikroskopisch gekennzeichnet durch eine mächtige, diffuse Wucherung der Retikulumzellen, was zu einer Verschleierung der Struktur des Lymphknotens führt. Es besteht eine beträchtliche

Eosinophilie. Als weiteres Kennzeichen des histologischen Bildes ist das Auftreten kleiner, mit Fibrinabscheidung einhergehender Nekroseherde zu nennen."

Andere Autoren, die über Lymphknotenschwellungen nach Mesantoin-Therapie berichten sind z. B. AKSOY / DEVRIMEL / ALPUESTUEN, DOYLE / HELLSTROEM, IPPEN und JONSSON.

Bedeutungsvoll sind auch die Blut- und Knochenmarksveränderungen. ROHRBACH berichtet über 2 Patienten mit Panmyelophthise und Panhämocytopenie nach MESANTOIN, ähnlich wie LUPAS und HEIKINHEIMO. Eine aplastische Anaemie beschrieben WEINMANN und WILLIAMS. Der letztgenannte Autor konnte nach 6-jähriger MESANTOIN-Behandlung über folgende Laborbefunde berichten:

Hämoglobin: 5,2 %, Thrombocyten: 32'000, Leucocyten: 4'350; Erythrocyten mit Anisocytose, Polychromasie und einzelne Normoblasten. In einem Fall von KEIBL / MAYR / NEUHOLD zeigte das Blutbild vorwiegend eine Linksverschiebung mit Eosinophilie und monocytoiden Zellen.

Auch andere Nebenwirkungen wurden noch erwähnt: Diffuse Lungenfibrosen von MOORE bei 27 Patienten, Gingivahyperplasie (MOORE, 14 Patienten), Störungen von Seiten des Magen-Darmtraktes, sowie Icterus und Urobilinogenurie (SOLMS / WALLENTIN, BOLLER), Leberschäden mit zahlreichen, kleinsten Nekroseherden und geringgradiger Hämosiderose. In der Milz Blutungen in der zellreichen Pulpa und Hämosiderose in den Retikulumzellen (KEIBL / MAYR / NEUHOLD), oder auch Leberschädigungen mit schwerer zentraler Nekrose der Leberläppchen (GOLDMANN), dazu Zentralnervensystem-

Symptome wie Tremor, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerz und Uebererregbarkeit (STAEHLI). HOEFLE und SCHOOP beschrieben einen Patienten mit akutem nephrotischem Syndrom bei MESANTOIN-Behandlung.

Ueber eine experimentell erzeugte Lymphadenopathie nach MESANTOIN berichtet KASLARIS. Bei einer Katze konnte er eine leichte Lymphknotenvergrösserung feststellen. Mikroskopisch fand sich dabei eine Retikulumzellhyperplasie. Nekrosen und Mitosen waren nicht vorhanden.

Diskussion

Zur Diskussion stehen zwei Beobachtungen mit letalem Ausgang nach Behandlung mit MESANTOIN. Beim ersten Patienten handelt es sich vorwiegend um eine schwere hyperchrome Anaemie mit Panmyelopathie, und beim zweiten um eine granulomatöse Lymphknotenerkrankung.

Die erste Beobachtung bei einem 28 Jahre alten Mann ist vergleichbar den Beobachtungen von ROHRBACH u. a. mit Schädigungen des Hämatopoetischen Systems. Die Leber- und Milzveränderungen sind vergleichbar den Beschreibungen von KEIBL / MAYR / NEUHOLD, sowie denen von GOLDMANN. Angaben über sog. Ependymgranulationen wurden in der Literatur nicht gefunden.

Die zweite Beobachtung bei einem 33-jährigen mit einer Lymphknotenerkrankung entspricht denjenigen von CHIARI, SALTZSTEIN und ACKERMAN.

Dazu kommen in unserer Beobachtung Granulombildung mit starken retikulären Zellproliferationen auch in Leber und Milz. Interessant sind dabei die klinisch festgestellten abnormen Serumproteine.

DREYER hat aus der Literatur die Angaben über Todesfälle durch MESANTOIN ausgewertet. Danach scheinen unter den 18 tödlichen Komplikationen die Knochenmarksschäden am häufigsten zu sein. Sie wurden 14 mal gefunden. Zur Bestimmung der Blutveränderungen bei der Dauerbehandlung durch MESANTOIN empfehlen KIORBOE und KROMANN regelmässige Blutkontrollen. Sie weisen auch auf die Behandlungsart hin. Bei ihren 110 Patienten konnten sie folgende Befunde erheben.

1. Granulocytopenie kann auch bei Gesamtleukocytenzahlen über 4'000 vorhanden sein.
2. Mässige Granulocytopenie kann sich spontan zurückbilden.
3. Schwere, potentiell bedrohliche Granulocytopenie braucht vorerst keine sonstigen Symptome hervorzurufen.
4. Oft geht dieser eine wochenlang anhaltende, leichte Granulocytopenie voraus.
5. Die schweren Fälle entwickeln sich also nicht so plötzlich, wie dies vielfach angenommen und als Argument gegen die Notwendigkeit einer regelmässigen Blutkontrolle angeführt wird.
6. Eine solche (einschliesslich Differentialzählung) ist vielmehr unerlässlich.

Was die Lymphknotenschwellungen anbetrifft, lässt sich aussagen, dass dieses Symptom bedeutungsvoll ist. Es gehört nicht zum gewöhnlichen Bilde der medikamentös-toxischen Schädigungen. So ist verständlich, dass diese Lymphknotenschwellungen, welche vorwiegend die Halslymphknoten befallen, an ein anderes Krankheitsbild denken lassen. Es stellt sich die Differentialdiagnose verschiedener maligner Lymphome. Jedesmal kann Fieber und ein Exanthem beobachtet werden. Die starke Eosinophilie des Knochenmarkes und des peripherischen Blutes soll eher auf eine medikamentöse Reaktion hinweisen. Eine Leucopenie, Agranulocytose, Anaemie oder Pancytopenie kann in beiden Fällen auftreten. Bei einer medikamentös-toxischen, oder wie auch vermutet wird allergischen Reaktion, soll histopathologisch nicht das einheitliche Bild mit vorwiegend reifen Lymphocyten gefunden werden. Bei der Differentialdiagnose gegenüber der Lymphogranulomatose sollen bei den medikamentösen Schädigungen die typischen Riesenzellen fehlen und die Fibrosierung soll gering sein. Es kann sehr schwierig sein u. U., eine akute Lymphadenose und ein Reticulumzellsarkom differenzialdiagnostisch zu trennen. SALTZSTEIN und ACKERMAN geben an, dass Blut und Knochenmark für die Beurteilung toxischer Schädigungen in erster Linie berücksichtigt werden müssen.

Die Abhängigkeit der Menge des Medikamentes soll für das Zustandekommen der verschiedenen Nebenwirkungen nicht wesentlich sein. Solche Nebenwirkungen wurden schon frühzeitig, d. h. eine Woche nach Verabreichung des Medikamentes oder erst viel später gefunden. Die Aetiologie, ob toxischer oder allergischer Art ist unklar. Dass es sich um Nebenwirkungen handelt ist anzunehmen, da die Symptome bei der Verabreichung des Medikamentes auftreten, und beim Aussetzen wiederum verschwinden.

Bei dem Patienten in den eigenen Beobachtungen wurden die Medikamente, trotzdem klinische Erscheinungen auftraten, weiter verabreicht. Eine allergische Idiosynkrasie wird allgemein als wahrscheinlicher angesehen als eine rein toxische Wirkung.

Zusammenfassung

Es werden zwei Beobachtungen mit letalem Ausgang nach Mesantoin-Medikation (3-Methyl-5,5-phenyl-äthyl-hydantoin = MESANTOIN), beschrieben. Klinischer Verlauf und histopathologische Befunde werden mitgeteilt.

In der ersten Beobachtung, bei einem 28 Jahre alten Mann, kam es zur Ausbildung einer schweren hyperchromen Anaemie mit schweren Leber- und Milzschädigungen. In diesem Fall sind interessante und bisher nicht beschriebene Veränderungen am Ependym der Ventrikel gefunden worden, welche auf einen entzündlichen Prozess hinweisen.

In der zweiten Beobachtung, bei einem 33 Jahre alten Mann, fanden sich Wucherung des retikulären Apparates in den Lymphknoten, verbunden mit Leber- und Milzschädigungen bei stark pathologischen Serumproteinen.

Literatur

AKSOY, M., DEVRIMEL, H., ALPUESTUEN, H.: Generalised lymphadenopathy, blood changes, and rash associated with Mesantoin, Lancet, I, (1960), p. 605.

BOLLER, W.: Hydantoinkörper in der Epilepsiebehandlung. Schweiz. med. Wschr. 21, (1943), p. 699.

CHIARI, H.: Ueber das feingewebliche Bild der bei Mesantoinbehandlung zu beobachtenden Lymphknotenschwellung. Wiener klin. Wschr. 5, (1951), p. 77 - 81.

DOYLE, A. P., HELLSTROEM, H. R.: Mesantoin lymphadenopathy morphologically simulating Hodgkin's disease. Ann. intern. Med. 59, (1963), p. 363 - 368.

DREYER, R.: Therapieschäden durch antiepileptische Mittel unter besonderer Berücksichtigung schwerer Nebenwirkungen anhand der Literatur und eigener Fälle. Fortschr. Neurol. 27, (1959), p. 401 - 423.

GOLDMAN, D.: (Diskussion zu KOZOL). Res. Nerv. & Ment Dis. Proc. 26, (1947), p. 410.

GRIESSHABER, W.: Beitrag zur chronischen Mesantoinvergiftung. Med. Klin. 59, (1964), p. 932 - 934.

HEIKINHEIMO, R.: Report of three cases of drug-induces reactions in bone marrow. Duodecim (Helsinki) 78, (1962), p. 1003 - 1006.

HOEFLE, K. H., SCHOOP, W.: Akutes nephrotisches Syndrom bei Mesantoin-Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 84, (1959), p. 837 - 838.

IPPEN, H.: Mesantoinschädigung und Mononucleosis infectiosa. Dtsch. med. Wschr. 84, (1959), p. 683 - 708.

JONSSON, M., Mesantoinreaktion, die einer Infektionskrankheit ähnelt. Nord.Med. 65, (1961), p. 408 - 411.

KASLARIS, E.: Experimentelle Erzeugung von Lymphknotenschwellung durch Mesantoin.
Wiener klin. Wschr. 65, (1953), p. 1007 - 1008.

KEIBL, E., MAYR, H.O., NEUHOLD, R.: Zur Frage des Mesantoinschadens.
Wiener med. Wschr. 23, (1951), p. 426 - 429.

KIOERBOE, E., KROMANN, K.: Routinemässige Blutkontrolle bei Dauerbehandlung mit Mesantoin und Dimedion.
Nord. med. 60, (1958), p. 1599 - 1602.

KOZOL, H.L.: Treatment of epilepsy with methyl-ethyl-phenyl-Hydantoin (Mesantoin).
Res. Nerv. & Ment. Dis. Proc. 26, (1947), p. 404 - 411.

KREBS, A.: Chloasmaartige Hyperpigmentierungen nach Behandlung mit Hydantoinpräparaten.
Schweiz. med. Wschr. 94, (1964), p. 748 - 757.

LINDEMAYR, W.: Ueber Mesantoinexantheme.
"Der Hautarzt" 7, (1951), p. 313 - 316.

LOSCALZO, A.E.: Mesantoin in control of epilepsy.
Neurology 2, (1952), p. 403 - 411.

LUPAS, H.A.: Severe drug reaction with bone marrow depression due to Mesantoin.
J. Okla. med. Ass. 55, (1962), p. 409 - 411.

MOORE, M.T.: Pulmonary changes in hydantoin therapy.
J. Amer. med. Ass. 171, (1959), p. 1328 - 1333.

ROHRBACH, P.: Knochenmarksschädigung und Panhämocytopenie durch Hydantoinkörper.
Schweiz. med. Wschr. 80, (1950), p. 337.

SALTZSTEIN, S.L., ACKERMAN, L.V.: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant Lymphomas.
Cancer (Philad.) 12, (1959), p. 164 - 182.

SOLMS, W., WALLENTIN, G.: Ueber die Epilepsie-Behandlung mit Hydantal und Mesantoin.
Wiener klin. Wschr. 59, (1947), p. 618 - 620.

STAEHLI, R.: Die Hydantal-Behandlung der Epilepsie.
Schweiz. med. Wschr. 1 (1949), p. 11.

STRZELECKA, M.: Stevens-Johnson-Syndrom bei einem 9-jährigen Knaben.
Pol. Tyg. lek. 15, (1960), p. 1362 - 1365.

WEINMANN, O.: Ein weiterer Fall von aplastischer Anaemie durch Mesantoin.
Wiener klin. Wschr. 33, (1951), p. 587 - 588.

WILLIAMS, C. M.: Aplastic anaemia due to 3-methyl-5-phenyl-5-ethyl-hydantoin ("Mesantoin").
Alfred Hosp. clin Rep. (Melbourne), 10, (1960), p. 69 - 71.